



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 310 542  
A1

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 88730222.2

Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/565**  
//(A61K31/565,31:135)

Anmeldetag: 30.09.88

Priorität: 01.10.87 DE 3733478

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
05.04.89 Patentblatt 89/14

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** Berlin  
und Bergkamen  
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11  
D-1000 Berlin 65 (DE)

Erfinder: **Schneider, Martin, Dr.**  
Fasanenstrasse 62  
D-1000 Berlin 15 (DE)

**Eiger, Walter, Dr.**  
Schorfemerallee 12B  
D-1000 Berlin 33 (DE)

**Beier, Sybille, Dr.**  
Uhlandstrasse 121  
D-1000 Berlin 31 (DE)

**Fährlich, Marianne**  
Letteallee 48  
D-1000 Berlin 51 (DE)

**Kosub, Beate**  
Forchbacher Strasse 51  
D-1000 Berlin 37 (DE)

**Chwallisz, Krzysztof, Dr.**  
Luzerner Strasse 1d  
D-1000 Berlin 45 (DE)

**Hasan, Syed Hamiduddin, Dr.**  
Angerburger Allee 37  
D-1000 Berlin 19 (DE)

**Antigestagen- und antiöstrogenwirksame Verbindungen zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren.**

Mittel, enthaltend mindestens eine antigestagen- und mindestens eine antiöstrogenwirksame Verbindung, sind zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren geeignet.

EP 0 310 542 A1

## Beschreibung

## Antigestagen- und antiöstrogenwirksame Verbindungen zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren

Die Erfindung betrifft Mittel zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren, enthaltend mindestens eine Verbindung mit antigestagener (AG) und mindestens eine Verbindung mit antiöstrogenener (AÖ) Wirkung sowie die Verwendung einer Kombination von AG mit AÖ für die angegebene Indikation.

Antiöstrogenwirksame Verbindungen sind zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch Östrogene bedingt oder von Östrogenen abhängig sind, beispielsweise zur Behandlung von östrogenabhängigen Tumoren, wie Mammakarzinom, Prostatahyperplasie oder Meningeom.

So wird zum Beispiel das Antiöstrogen Tamoxifen zur palliativen Behandlung des nichtoperablen Mammakarzinoms sowie zur adjuvanten Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms angewandt. Mit Tamoxifen wird die Krankheit jedoch nicht geheilt. Für die Sekundärtherapie werden Gestagene oder Aromatasehemmer verwendet. In der Praemenopause führen Ovariectomie, Tamoxifen oder LHRH-Analoga (LHRH = Luteinizing hormone releasing hormones) zu vergleichbaren Ansprechraten (Lit. H.T. Mouridsen and R. Paridaens, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 24, S. 99 - 105, 1988).

In neuerer Zeit wird auch die Verwendung von Antigestagenen im Bereich der Tumorthherapie, insbesondere für die Indikation Mammacarcinom diskutiert. Eine erste Phase-II-Studie mit 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-on an postmenopausalen bzw. ovariectomierten Endokrintherapieresistenten Patientinnen mit metastasierendem Mammacarcinom wird von Maudelonde et al. in Hormonal Manipulation of Cancer, Eds. J.G.M. Klijn, R. Paridaens und J.A. Folkens in Raven Press, S. 55 (1987) berichtet.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel für die Behandlung hormonabhängiger Tumoren bereitzustellen, die eine hohe, möglichst höhere Wirksamkeit im Vergleich zu den bekannten Mitteln haben.

Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß in der Kombination von AG und AÖ die Wirksamkeit der Einzelkomponenten beträchtlich verstärkt wird. Die erfindungsgemäße Kombination beruht auf der Erkenntnis, daß das Wachstum hormonabhängiger Tumoren gleichzeitig von Östrogenen und Gestagenen abhängig ist. So konnten in einem Großteil der Mammacarcinome sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden. Durch die Kombination von AG und AÖ auf Rezeptorebene im Tumor wird nicht nur eine Ovarblockade, sondern auch eine Blockade der aus anderen Geweben entstehenden betreffenden Hormone bewirkt. Eine Kombination von AG und AÖ eignet sich daher zur Therapie sowohl des prä- wie des postmenopausalen Mammacarcinoms.

Das Gewichtsverhältnis beider Komponenten kann dabei in weiten Grenzen variiert werden. So können sowohl gleiche Mengen AG und AÖ als auch ein Überschuß eines der beiden Komponente eingesetzt werden. AG und AÖ werden gemeinsam, getrennt, gleichzeitig und/oder zeitlich abgestuft (sequential), in einem Gewichtsverhältnis von im wesentlichen 1:50 bis 50:1, vorzugsweise 1:30 bis 30:1, und insbesondere 1:15 bis 15:1 verwendet.

Vorzugsweise können AG und AÖ kombiniert in einer Dosiseinheit appliziert werden.

Als Antigestagene kommen alle Verbindungen infrage, die eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor (Progesteronrezeptor) besitzen und dabei keine eigene gestagene Aktivität zeigen. Als kompetitive Progesteronantagonisten kommen beispielsweise folgende Steroide infrage:

11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486),  
11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und  
11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estratrien-3-on (alle EP-A 0 057 115);

ferner

11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981) 361-382) und  
11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (EP-A 0 129 499)

Die Antigestagene werden gemäß vorliegender Erfindung in Mengen von 10 mg bis 200 mg eingesetzt; im allgemeinen wird man mit 50 bis 100 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on pro Tag oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Antigestagens auskommen.

Als antiöstrogen wirkende Verbindungen kommen Antiöstrogene und Aromatasehemmer infrage. Antiöstrogene und Aromatasehemmer gemäß vorliegender Erfindung können sowohl von Steroiden abgeleitet oder nicht-steroidale Verbindungen sein. Unter antiöstrogen wirkenden Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung sollen aber nur solche Verbindungen verstanden werden, die möglichst selektiv wirken, d.h. die im wesentlichen nur die Wirkung von Östrogen hemmen und/oder deren Konzentration senken. Die Antiöstrogene wirken als kompetitive Östrogenantagonisten, indem sie Östrogen vom Rezeptor verdrängen, während Aromatasehemmer die Biosynthese des Östrogens unterdrücken. Verbindungen vom Typ des Aminoglutethimids, 3-alkylierte 3-(4-Aminophenyl)-piperidin-2,6-dione und andere, die außer dem Östrogen-spiegel auch auf andere Sexualhormonserumkonzentrationen erniedrigend wirken, sind gemäß vorliegender Erfindung als antiöstrogen wirksame Verbindungen nicht geeignet.

Als Antiöstrogene kommen alle gebräuchlichen Antiöstrogene in Betracht, die vorstehend genannte Bedingung erfüllen. Sie können etwa in gleichen Mengen eingesetzt werden wie die bereits im Handel

befindlichen Antiöstrogene, das heißt die tägliche Dosis beträgt etwa 5 - 100 mg für Tamoxifen oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Antiöstrogens. Als nicht-steroidale Antiöstrogene seien beispielsweise genannt:

Tamoxifen = (Z)-2-[p-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,

Nafoxidin = 1-2-[4-(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-1-naphthyl)-phenoxy]-äthyl-pyrrolidin, hydrochlorid,

Mer 25 = 1-[p(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-2-(p-methoxyphenyl)-1-phenyläthanol und

Verbindungen vom 1,1,2-Triphenylbut-1-en-Typ, insbesondere das 1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en (J. Cancer Res. Clin. Oncol., (1986), 112, S. 119 - 124).

Ferner kommen als steroidale Antiöstrogene infrage:

11 $\alpha$ -Methoxy-17 $\alpha$ -äthynyl-1,3,5(10)-östratrien-3,17 $\beta$ -diol,

16 $\beta$ -Äthylestradiol und

11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid (EP-A 0138 504).

Als Aromatasehemmer sind alle Verbindungen geeignet, die die Bildung von Östrogenen aus ihren Vorstufen hemmen, wie beispielsweise das in der deutschen Offenlegungsschrift 33 22 285 beschriebene

1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion,

das in Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 49, 672 (1979) beschriebene

Testolacton (17 $\alpha$ -Oxa-D-homoandrost-1,4-dien-3,17-dion),

die in "Endocrinology" 1973, Vol. 92, No. 3, Seite 874 beschriebenen

Verbindungen

Androsta-4,6-dien-3,17-dion,

Androsta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-on-acetat,

Androsta-1,4,6-trien-3,17-dion

4-Androsten-19-chlor-3,17-dion,

4-Androsten-3,6,17-trien,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 31 24 780 beschriebenen

19-alkynylierten Steroide,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 31 24 719 beschriebenen

10-(1,2-Propadienyl)-steroide,

die in der europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 100 566 beschriebenen

19-Thio-androstanderivate,

das in "Endocrinology" 1977, Vol. 100, No. 6, Seite 1684 und der US-Patentschrift 4,235,893 beschriebene

4-Androsten-4-ol-3,17-dion und dessen Ester,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 35 39 244 beschriebenen

1-Methyl-15 $\alpha$ -alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dione,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 36 44 358 beschriebenen

10 $\beta$ -Alkynyl-4,9(11)-östradien-derivate

und das in der europäischen Patentanmeldung 0250262 beschriebene

1,2 $\beta$ -Methylen-6-methylen-4-androsten-3,17-dion.

Als nicht-steroidaler Aromatasehemmer sei beispielsweise das [4-(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5 $\alpha$ ]-pyridin-5-yl)benzonitril-monohydrochlorid] erwähnt (Cancer Res., 48, S. 834-838, 1988).

Die Dosierung liegt bei 1 - 1000 mg 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion pro Tag oder biologisch äquivalenten Dosen von anderen Aromatasehemmern.

Antigestagen- und antiöstrogenwirksame Verbindungen können zum Beispiel lokal, topisch, subcutan, enteral oder parenteral appliziert werden.

Für die enterale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik üblichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen oder transdermale Systeme wie Hautpflaster infrage.

Die bevorzugte subcutane Injektion wird mit einer öligen Lösung der betreffenden Komponente (n) vorgenommen.

Eine AG-Dosiseinheit enthält etwa 10 - 200 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)gonadien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Antigestagens.

Eine AÖ-Dosiseinheit enthält 1 - 100 mg Tamoxifen oder 10 - 200 mg 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung.

## Beispiel 1

5	10,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
	140,5 mg	Laktose
	69,5 mg	Maisstärke
10	2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
	0,5 mg	Magnesiumstearat
15	<u>225,0 mg</u>	Gesamtgewicht der Tablette

## Beispiel 2

20	50,0 mg	1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion
	115,0 mg	Laktose
	50,0 mg	Maisstärke
25	2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
	0,5 mg	Magnesiumstearat
30	<u>220,0 mg</u>	Gesamtgewicht der Tablette

## Beispiel 3

35	25,0 mg	1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion
40	25,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
	115,0 mg	Laktose
45	50,0 mg	Maisstärke
	2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
50	<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
	220,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer
	=====	Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch
55		die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichten-tablette gepreßt werden.
60		
65		

## Beispiel 4

10,0 mg	Tamoxifen	5
10,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on	10
135,0 mg	Laktose	
60,0 mg	Maisstärke	
2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25	15
2,0 mg	Aerosil	
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat	
220,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer ===== Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichten- tablette gepreßt werden.	20 25

Die folgenden Beispiele 5 bis 12 beziehen sich auf die Zusammensetzungen ölliger Lösungen. Die hergestellten Lösungen werden in Ampullen abgefüllt.

## Beispiel 5

100,0 mg	Tamoxifen	35
343,4 mg	Rizinusöl	
<u>608,6 mg</u>	Benzylbenzoat	
<u>1052,0 mg</u>	= 1 ml	40

## Beispiel 6

55,0 mg	1-Methyl-androsta- 1,4-dien-3,17-dion	45
55,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethyla- mino)-phenyl]-17 $\alpha$ -h- ydroxy-17 $\beta$ -(3-hydrox- ypropyl)-13 $\alpha$ -methyl- 4,9-gonadien-3-on	50
343,4 mg	Rizinusöl	
<u>608,6 mg</u>	Benzylbenzoat	
<u>1062,0 mg</u>	= 1 ml	55

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können auch mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt in zwei Kammern abgefüllt werden.

## Beispiel 7

5	10 mg	11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid
	0,9 ml	Rizinusöl
	0,1 ml	Benzylbenzoat
10	<u>1,0 ml</u>	

## Beispiel 8

15	10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
20	0,9 ml	Rizinusöl
	0,1 ml	Benzylbenzoat
	<u>1,0 ml</u>	

## Beispiel 9

30	10 mg	1,1-Bis(3'-acetoxyphe-nyl)-2-phenyl-but-1-en
	0,9 ml	Olivenöl
	<u>1,0 ml</u>	

## Beispiel 10

40	10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-en-yl)-4,9-estradien-3-on
	0,9 ml	Olivenöl
	<u>1,0 ml</u>	

## Beispiel 11

50	60 mg	11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid
55	10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
60	0,9 ml	Rizinusöl
	0,1 ml	Benzylbenzoat
	<u>1,0 ml</u>	

## Beispiel 12

60 mg	1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en	
10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on	5
1,0 ml	Olivöl	10
1,0 ml		

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen am hormonabhängigen, östrogen- und progesteronrezeptor-positiven MXT(+)-Mammacarcinom der Maus (Watson C., Medina D., Clark J.H., Cancer Res. 1977, 37, S. 3344-3348) sind den Tabellen 1 und 2 sowie der Abbildung 1 zu entnehmen.

Als MXT-Tumor wurde die XT-Linie M 3.2. verwendet, die freundlicherweise von Dr. A. E. Bogden, EG + G Bogden Laboratories, Worcester, MA, USA als gefrorene Probe zur Verfügung gestellt wurde. Nach Auftauen wurden Stücke mit einem Volumen von ungefähr 2 mm<sup>3</sup> subcutan in intakte, weibliche 8-10 Wochen alte BDF1-Mäuse (Charles River Wiga, BRD) implantiert.

Nachdem der Tumor einen Durchmesser von ungefähr 1 cm erreicht hatte, wurde er weiter auf BDF1-Mäuse übertragen, wie später beschrieben werden wird. Tumoren wurden von verschiedenen Generationen der Übertragungen genommen, eingefroren und in flüssigen Stickstoff aufbewahrt.

Für die Durchführung eines Versuches wurden Tumorstücke einer gefrorenen Probe in 3-5 Mäuse implantiert. Im nächsten Versuchsabschnitt wird die Hormonabhängigkeit der Tumoren durch Implantation in intakte und ovariectomierte Mäuse getestet (J. Med. Chem., 1985, 28, S. 1880-1885).

Wenn in den ovariectomierten Mäusen nach 6 Wochen eine Inhibierung des Tumorwachstums von mehr als 90 % im Vergleich zu den intakten Kontrolltieren auftritt, so können diese Tumoren für weitere Untersuchungen verwendet werden. Zwei bis drei Tumoren wurden von ein bis zwei als Spender dienenden Tieren entnommen und in MEM 199-Medium (MEM = Minimum Essential Medium) in Stücke von ungefähr 2 mm Durchmesser geschnitten. Diese Stücke werden - wie oben beschrieben - subcutan in BDF1-Mäuse (2 Tumoren / Maus) implantiert.

a) Therapie etablierter Tumoren

20 Tage nach Implantation der Tumoren werden die Mäuse nach Tumoren abgetastet. Nur Mäuse mit zwei ertastbaren Tumoren werden verwendet. Diese Tiere werden willkürlich in Gruppen von 9 bis 10 Tieren eingeteilt. Am nächsten Tag wird mit der 2 oder 3 Wochen dauernden Behandlung begonnen. Die Testsubstanzen werden 6 mal wöchentlich s.c. injiziert. Die Tumorf lächen werden durch Messen mit einem Greifzirkel 1- oder 2mal wöchentlich gemessen. Als Tumorf läche gilt das Produkt aus dem längsten und dem dazu senkrechten Durchmesser. Am Ende der Behandlung werden die Tiere gewogen und getötet. Die Tumoren, Ovarien, Uteri und Vaginae wurden entfernt und deren Feuchtgewichte bestimmt (J. Med. Chem., loc. cit.).

b) Prophylaxe-Modell

Nach Implantation der Tumoren wurden die Tiere willkürlich in Gruppen von 9 - 10 Tieren eingeteilt. Am nächsten Tag wird mit der Behandlung begonnen. Die Testsubstanzen werden täglich subcutan als ölige Lösungen (10 %ige Benzyibenzoat-Lösung) injiziert, oder es wird eine Ovariectomie durchgeführt. Nach 6wöchiger Behandlung wird mit den Tieren wie oben weiterverfahren.

aa) Therapie etablierter TumorenAntiöstrogenwirksame Verbindungen

Eine 6 mal wöchentlich s.c. applizierte Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht 11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid (=AO-A) führte bei der Therapie etablierter Tumoren zu einer Wachstumshehmung von 33 % bezogen auf die Tumorf läche.

Antigestagene

Mit dem Antigestagen 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (=AG-B) wurde bei s.c.-Applikation von 6 mal wöchentlich 5 mg/kg Körpergewicht eine Wachstumshehmung von 52 % bezogen auf die Tumorf läche beobachtet.

AG/AÖ-Kombination

Die Kombination der beiden Verbindungen AÖ-A und AG-B in den oben angegebenen Dosen verursacht eine Hemmung von 72 %, bezogen auf die Tumorfäche. Der Effekt der Kombination ist signifikant besser ( $p < 0,05$ ) als die jeweiligen Monotherapien und ist sogar der Ovariectomie, wenn auch nicht signifikant, überlegen.

Werden zur Beurteilung der Wachstumshemmung der Tumoren nicht die Tumorfächen, sondern die Tumorgewichte herangezogen, gelangt man zu vergleichbaren Ergebnissen, wie sich aus Tabelle 1 ergibt.

bb) Prophylaktische Therapie von Tumoren (Tabelle 2)

Im Prophylaxe-Modell des MXT (+)-Tumors, bei dem die Therapie sofort nach der Implantation des Tumors begonnen und für 6 Wochen fortgesetzt wird, hat das Antiöstrogen 1,1-Bis-(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en (= AÖ-C) keinen signifikanten Antitumoreffekt (Dosis = 8 mg/kg)

Das Antigestagen 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on (= AG-D) hemmt in diesem Modell das Tumorwachstum, und zwar um 68 %. Die Kombination der beiden vorstehend genannten Komponenten AÖ-C und AG-D führt ebenfalls zu einer deutlichen Verstärkung der Antitumorwirkung im Vergleich zu der antigestagen Komponente allein.



T A B E L L E 1

MXT(+)-MAMMACARCINOM DER MAUS (THERAPIE ETABLIERTER TUMOREN)

	T u m o r f l ä c h e (mm <sup>2</sup> )	% T/C	T u m o r g e w i c h t (mg)	% T/C
Kontrolle	251 ± 134	100	2199 ± 1185	100
Ovariectomie	113 ± 61	45	941 ± 368*	43
AÖ-A, 30 mg/kg	168 ± 41	67	1579 ± 389	72
AG-B, 5 mg/kg	120 ± 62	48	976 ± 513*	44
AÖ-A, 30 mg/kg + AG-B, 5 mg/kg }	71 ± 23	28	487 ± 153*	22

EP 0310 542 A1

\*  $p < 0,05$  (U-Test) gegen Kontrolle

Dosierung! 6 x wöchentlich s.c. in Rizinusöl/Benzylbenzoat

TABELLE 2  
EINFLUß VON AG-D ALLEIN UND IN KOMBINATION MIT AÖ-C MIT MXT M 3.2 MAMMATUMOR-MODELL

Substanz	Dosis (a) (mg/kg)	Tumorgewicht (b) (% T/C)
1. AG-D	1,0	32*
AG-D + AÖ-C	1,0 + 8,0	8*
2. AG-D	1,0	47*
AG-D + AÖ-C	1,0 + 16,0	21*

(a) Dosis : 3 x wöchentlich s.c. in Olivenöl

(b) Werte nach 6 Wochen Therapie

% T/C Therapiegruppe/Kontrolle x 100

\* p < 0,01 (U-Test nach Wilcoxon)

## Patentansprüche

- 1) Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung mit antigestager (AG) und mindestens eine Verbindung mit antiöstrogener (AÖ) Wirkung zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren.
- 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AG und AÖ in einem Gewichtsverhältnis von 1:50 bis 50:1 stehen.
- 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AG und AÖ in getrennten Dosiseinheiten vorliegen.
- 4) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AG und AÖ in einer gemeinsamen Dosiseinheit vorliegen.
- 5) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AG-Dosis einheit 10 bis 200 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antigestagen wirksamen Verbindung enthält.
- 6) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AG-Dosiseinheit 10 bis 200 mg 11 $\beta$ -[(4,N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl) -4,9-estradien-3-on enthält.
- 7) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AÖ-Dosiseinheit 1 - 100 mg Tamoxifen oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung enthält.
- 8) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AÖ-Dosiseinheit 10 - 200 mg 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17 oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung enthält.
- 9) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AÖ-Dosiseinheit 10 - 200 mg 11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid enthält.
- 10) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AÖ-Dosiseinheit 10 - 200 mg 1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en-enthält.
- 11) Verwendung einer Kombination einer antigestagen - mit einer antiöstrogenwirksamen Verbindung für die Behandlung hormonabhängiger Tumoren.

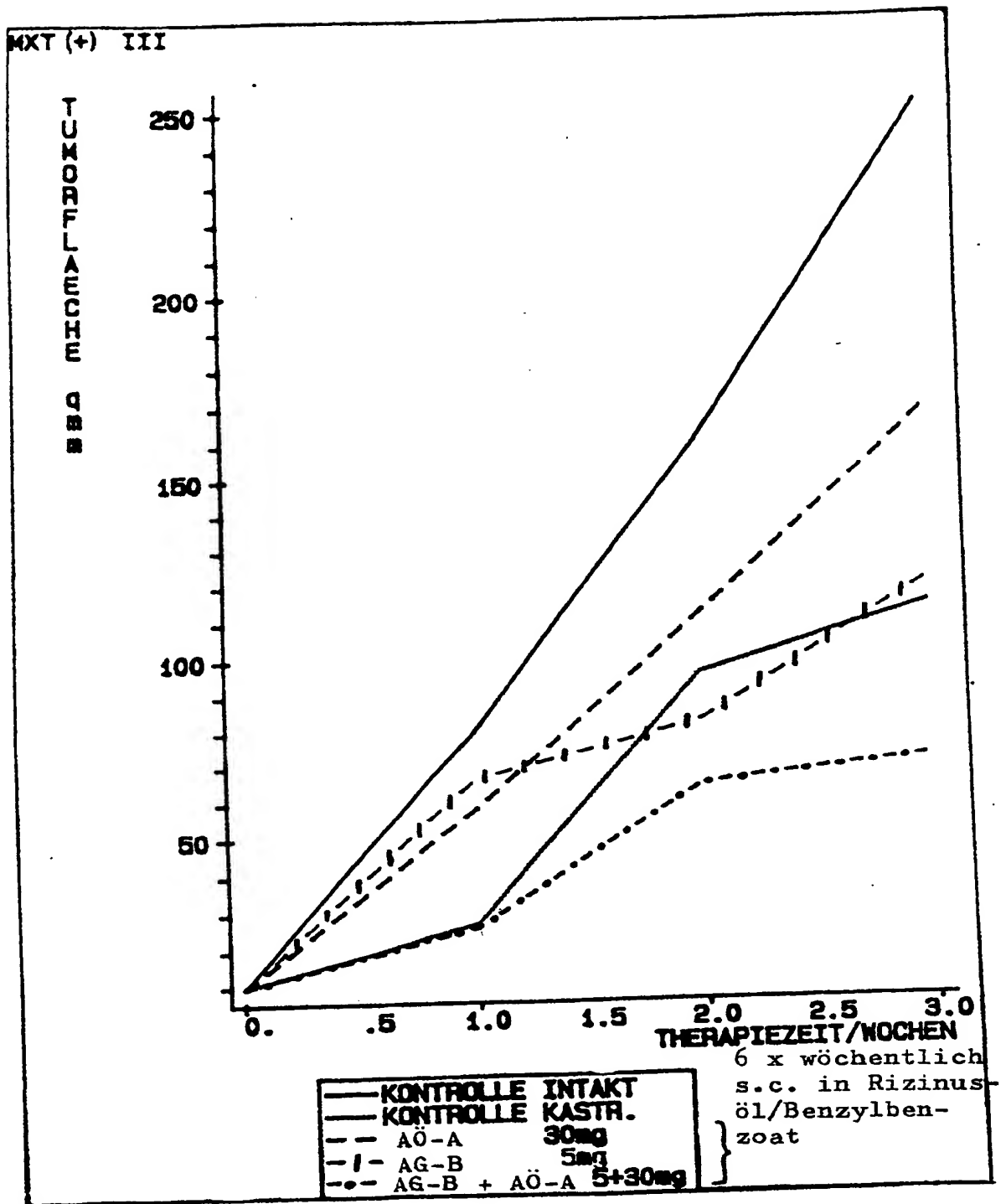


Abb. 1



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 73 0222

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D,A	EP-A-0 138 504 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) * Seite 13, Zeile 12 - Seite 14, Zeile 5; Seite 74, Zeilen 2-8; Ansprüche 6,7 *	1-11	A 61 K 31/565// (A 61 K 31/565 A 61 K 31:135)
D,A	DE-A-3 322 285 (SCHERING AG)	1-11	
D,A	EP-A-0 129 499 (SCHERING AG)	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 21-12-1988	Prüfer BRINKMANN C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

**This Page Blank (uspto)**